

4. Джунусбеков А.Д. Некоторые особенности эпидемиологии и организации борьбы с туберкулезом в сельской местности Казахской ССР. // Сб. трудов института / ЦНИИТ РАМН. М, 1984, том XXXIX, с.16 - 18.

5. Морозова Т.И. Особенности организации противотуберкулёзной помощи населению в современных условиях//Туберкулёз в России год 2007/Материалы VIII Российского съезда фтизиатров- М. 2007. –С.63

6. Пузанов В.А., Пунга В.В., Катулина М.И. и др. Роль учреждений здравоохранения в верификации диагноза туберкулёза органов дыхания лабораторными методами. //Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. 2009. №5. С.15 – 20.

7. Ильичёва Е.Ю., Кучеров А.А. Роль общей лечебной сети в активном выявлении больных туберкулёзом. -// Сб. резюме IV (XIV) съезда фтизиатров. – Йошкар-Ола.-1999.- С.-21.

8. Ильичёва Е.Ю., Кучеров А.А. Роль общей лечебной сети в активном выявлении больных туберкулёзом. -// Сб. резюме IV (XIV) съезда фтизиатров. – Йошкар-Ола.-1999.- С.-21.

9. Глумная Т.В., Корниенко С.В. Факторы, оказывающие влияние на исходы туберкулёза//Туберкулёз в России год 2007/Материалы VIII Российского съезда фтизиатров- М. 2007. – С.18

10. Юрасова Е.Д. Эффективность выявления туберкулеза легких в современных эпидемических условиях. Автореферат Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва – 2010. 24 с

11. Papavassiliou A., Tamvakis V., Sgountzos V., et al. TB and drug-resistant TB report from a referral TB unit of Athens // Europ. Respir. Journ.-2003.-Vol.22, Suppl.45.-P.3488

Резюме

Анализ данных о выявлении и лечении больных туберкулёзом лёгких в городах и сельской местности показал что среди, сельских жителей чаще выявляются больные с распространёнными и тяжёлыми формами заболевания. Оценка результатов лечения показала, что эффективность лечения в городе и сельской местности достаточно высокая. Не выявлено достоверной разницы между городом и селом. Отсутствие разницы в эффективности лечения в двух группах больных связано с тем, что в сельской местности чаще удавалось организовать контролируемую химиотерапию.

Summary

Factors influencing the efficiency of tuberculosis treatment in urban and rural areas

Data analysis of detection and treatment of 980 patients with pulmonary tuberculosis in urban and rural areas showed that patients with generalized and severe forms of tuberculosis are detected more frequently among rural residents. Evaluation of treatment results showed that the efficiency of treatment in urban and rural areas is quite high. There were no significant differences between urban

and rural areas. Absence of difference in efficacy between the two groups of patients is connected with the fact that a controlled chemotherapy was more frequently managed to be arranged in rural areas.

ПРОБЛЕМА РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА

*А.С. Ракишева, Г.Т. Хауадамова,
Э.А. Берикова, У.А. Кожамкулов,
Е.В. Арбузова, Г.А. Мясникова,
Я.В. Бесстраинова*

Казахский национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова,
Национальный центр проблем туберкулеза
Республики Казахстан

Туберкулез является основным инфекционным заболеванием, от которого ежегодно умирает от двух до трех миллионов людей в мире. Контроль за распространением туберкулеза невозможен без осуществления мероприятий, направленных на профилактику рецидивов у лиц, ранее перенесших туберкулез. Рецидивы пополняют и без того большой резервуар туберкулезной инфекции, который поддерживает высокий уровень инфицированности. Удельный вес рецидивов у больных, перенесших активный туберкулез, не только высок, но и имеет выраженную тенденцию к росту. Этим и обусловлена актуальность проблемы рецидивов туберкулеза легких.

Целью проведенного исследования явилось изучение у больных с рецидивами туберкулеза медико-социальной клинко-эпидемиологической характеристик, а также использование современных молекулярно-генетических методов генотипирования (на основе MIRU-VNTR анализа клинических штаммов МБТ) для мониторинга устойчивых штаммов МБТ.

Для изучения медико-социальной характеристики было проанализировано 3435 медицинских карт ТБ 01 больных туберкулезом с рецидивами, клинко-эпидемиологическая характеристика оценена по результатам наблюдения за 224 больными с рецидивами туберкулеза легких.

Результаты исследования показали, что среди больных с рецидивами туберкулеза мужчины (69,2%) преобладают над женщинами (30,8%), формируя соотношение 2,2:1.

В возрастной структуре больных с рецидивами туберкулеза преобладают лица трудоспособ-

Таблица 1

Распределение клинических форм туберкулеза органов дыхания у больных с рецидивами в зависимости от типов лекарственной устойчивости (%)

Клинические формы	Типы лекарственной устойчивости						Итого	
	моно-		поли-		мульти-			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диссеминированный	–	–	1	5,9	1	1,5	2	2,1
Инфильтративный	7	70,0	10	58,8	12	18,2	29	30,8
Казеиновая пневмония	–	–	1	5,9	2	3,0	3	3,3
Фиброзно-кавернозный	3	30,0	6	35,3	51	77,3	60	63,8
Всего	10	10,6	18	19,1	66	70,2	94	100,0

ного возраста: молодого, среднего и зрелого возраста: 15-17 – 0,7%, 18-24 – 8,9%, 25-34 – 23,3%, 35-44 – 23,0%, 45-54 – 22,6%, 55-64 – 11,9%, 65 и старше – 9,3%. Больше половины (55,4%) больных проживают в городах, остальные (44,6%) в сельской местности.

В социальной структуре контингента только каждый пятый (18%) работал. Большую часть остальных формируют домохозяйки и безработные (59,8%). Пенсионеры, инвалиды по основному заболеванию составили 11,0%, учащиеся – 4,3%. Освободились из мест заключения 6,7%. Это свидетельствует о том, что большинство больных не имели постоянных доходов или состояли на иждивении родственников.

Ведущее место в развитии рецидивов принадлежит лекарственной резистентности (69,8%). По лекарственной устойчивости рецидивы туберкулеза распределились следующим образом: множественная лекарственная устойчивость – 44,6%, полирезистентность – 16,5%, монорезистентность – 8,7%, чувствительность МБТ сохранена в 30,2% случаев.

Таким образом, значительная часть (75,9%) контингента больных относилась к социально незащищенным слоям населения (безработные, домохозяйки, инвалиды, пенсионеры и учащиеся). Приведенная общая характеристика контингента больных свидетельствует о том, что это были пациенты преимущественно работоспособного возраста с распространенными, осложненными формами заболевания с наличием лекарственной резистентности МБТ и в большинстве случаев, имевшие социально неудовлетворительный статус.

При изучении особенностей клинического течения туберкулеза у 188 больных с рецидивами заболевания установлено, что в структуре клини-

ческих форм туберкулеза органов дыхания преобладают больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) – 60 (63,8%) (таблица 1). Инфильтративный туберкулез составил 30,8%, казеозная пневмония 3,3%, диссеминированный – 2,1%, при этом у больных с рецидивами туберкулеза легких при наличии монорезистентности преобладала инфильтративная форма (70,0%), у больных с мультирезистентностью, наоборот, преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких (77,6%), что говорит о высокой эпидемиологической опасности больных с рецидивами вследствие массивности бактериовыделения и наличия лекарственной устойчивости.

Полученные данные подтверждены статистической обработкой (таблица 2).

Таблица 2

Результаты статистической обработки данных в группах сравнения (фактором риска является ФКТ)

	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for group (TB MDR / TBR)	7,178	2,694	19,125
For cohort FCT = prezent	2,404	1,382	4,183
For cohort FCT = non	0,335	0,201	0,559
N of Valid Cases	94		

Как видно из таблицы 2 единица лежит вне 95% доверительного интервала. Это говорит о том, что разница в показателе ФКТ между группами больных с моно-, полирезистентностью и мультирезистентностью достоверна.

Среди больных с непрерывно-рецидивирующим течением туберкулеза и тенденцией к усилению фибробластических процессов в легочной ткани риск формирования множественной лекарственной устойчивости был выше.

Симптомы интоксикации в виде общей слабости, потливости, повышения температуры тела и потери веса наблюдались у 58,2% больных, при этом у больных с мультирезистентностью данные симптомы встречались в 2,2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью. Кашель, одышка и боли в грудной клетке отмечались у 38 (41,3%) больных, при этом у больных с МЛУ они также были в 2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью.

Среди больных с рецидивами туберкулеза легких и наличием лекарственной устойчивости встречались различные осложнения основного заболевания: легочное кровотечение (33,3%), легочно-сердечная недостаточность (33,3%), плеврит (13,9%) при том наиболее частым осложнением среди больных с множественной лекарственной устойчивостью является легочно-сердечная недостаточность - 37,9%, экссудативный плеврит и легочные кровотечения, напротив, чаще встречались в группе с монорезистентностью. У 36,2% больных с рецидивами выявляется сопутствующая патология, наиболее распространенной сопутствующей патологией среди больных с лекарственной устойчивостью были заболевания желудочно-кишечного тракта (29,4%). Конверсия мазка мокроты быстрее достигается в группе больных с моно- и полирезистентностью, к концу 5 месяца конверсия мазка мокроты достигнута у больных с монорезистентностью в 90,0%, с полирезистентностью – в 83,3%, с мультирезистентностью – в 75,7% случаев.

Для проведения эффективных мероприятий по предупреждению распространения туберкулезной инфекции все шире используются современные молекулярно-генетические методы эпидемиологического типирования, что помогает вести мониторинг устойчивых и чувствительных штаммов, изучение динамики и закономерностей распространения туберкулеза. Применения молекулярно-генетических методов генотипирования на основе MIRU-VNTR анализа клинических штаммов микобактерий туберкулеза, позволяют получить новые данные для понимания эпидемиологии туберкулеза. В последние годы для исследования путей передачи возбудителей туберкулеза применяют метод амплификации переменных tandemных повторов (VNTR), который позволяет получить данные о генотипе

штамма в течение одного дня. На основании полученных данных больные носители возбудителей с идентичными спектрами MIRU-VNTR выделяются в отдельные кластеры, что позволяет проследить путь распространения *M.tuberculosis* в популяции.

Проведена предварительная оценка биологического разнообразия *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Республики Казахстан на основе генотипирования MIRU-VNTR.

MIRU-VNTR анализ числа tandemных повторов в 12 локусах выполнен для клинических изолятов *M.tuberculosis*, выделенных от больных легочным туберкулезом, находившихся на лечении в НЦПТ. Для MIRU-VNTR анализа продукты амплификации MIRU (2,4,10,16,20,23,24,26,27,31,39,40) локусов-генов *M.tuberculosis* анализировались методом электрофореза в 2 % агарозном геле. Число tandemных повторов в соответствующем локусе вычислялось исходя из размеров ПЦР-продукта. Для каждого штамма был получен 12-символьный цифровой паттерн, в котором каждая цифра соответствовала числу tandemных повторов в том или ином локусе.

В ходе проведения работ по анализу 12 MIRU локусов генов 46 различных клинических изолятов *M.tuberculosis* было выявлено 28 различных профилей (генотипов), из которых 23 (50,0%) были уникальными (обнаруживались только у одного штамма в выборке). 23 изолята *M.tuberculosis* образовывали 5 кластеров, включающих в себя от 2 до 11 штаммов. Два основных кластера содержащих 11(23,9%) и 5 (10,8%) изолятов *M.tuberculosis* имели MIRU-VNTR профили 233426154633 и 331426154534 соответственно. Остальные 3 кластера, включали по 3 и 2 клинических изолята *M.tuberculosis*.

Анализ аллельного полиморфизма каждого из 12 локусов в отдельности выявил различную вариабельность числа повторов в том или ином локусе. Локусы-гены MIRU-27 и MIRU-24 были инвариабельны – т.е. все изоляты, попавшее в нашу выборку, имели один и тот же аллельный вариант этого локуса. Наибольший полиморфизм наблюдался в локусе MIRU-26.

Было проведено генотипирование 46 клинических изолятов *M.tuberculosis* на основании MIRU-VNTR анализа 12 локусов, среди которых выявлено 2 основных кластера, имеющих специфичный цифровой профиль.

В ходе проведенного исследования выявлено, что **основными причинами развития рецидивов** явились: повторный тесный контакт с больными, страдающими активным туберкулезом; на-

личие больших остаточных изменений в легких; перенесенное оперативное вмешательство на легких на поддерживающей фазе лечения и проведение химиотерапии в режиме DOTS-Plus без фторхинолона; периодические пропуски суточных доз препаратов резервного ряда (ПВР) на поддерживающей фазе лечения; тяжелые условия труда после завершения лечения; длительность общего курса лечения сроком 10 месяцев при первичном лечении и прием кортикостероидов по поводу сопутствующей патологии; короткий срок (3 месяца) ИФ лечения ПТП резервного ряда.

Факторами риска развития рецидивов являются:

- лекарственная устойчивость (69,8%),
- социальная незащищенность (59,8%),
- алкоголизм (54,4%),
- контакт с больным туберкулезом (17,97%),
- нахождение в местах лишения свободы (10,6%),
- миграция (10,6%),
- сопутствующий сахарный диабет (9,8%),
- послеродовой период (4,7%),
- наркомания (3,4%),
- работа в учреждениях уголовно-исполнительной системы (0,4%).

Факторами риска развития рецидивов у больных с МЛУ-ТБ (пролеченных в режиме DOTS Plus) были:

- короткая интенсивная фаза лечения (28%),
- повторный тесный контакт (24%),
- оперативное вмешательство на поддерживающей фазе лечения,
- пропуски приема препараты второго ряда (ПВР) на поддерживающей фазе,
- тяжелые условия труда,
- неудовлетворительные условия жизни пациентов после завершения лечения.

При изучении **особенностей клинического течения туберкулеза у лиц с рецидивами** туберкулеза установлено, что:

- в структуре клинических форм: туберкулеза органов дыхания преобладают больные с фиброзно-кавернозным – 60(63,8%) и инфильтративным туберкулезом легких – 29(30,8%);
- у больных с рецидивами туберкулеза легких при наличии монорезистентности преобладала инфильтративная форма (70,0%), у больных с мультирезистентностью, наоборот, преобладала фиброзно-кавернозная форма туберкулеза (77,6%);
- среди больных с непрерывно-рецидивирующим течением туберкулеза и тенденцией

к усилению фибробластических процессов в легочной ткани риск формирования множественной лекарственной устойчивости был выше;

- симптомы интоксикации в виде общей слабости, потливости, повышения температуры тела и потери веса наблюдались у 58,2% больных, при этом у больных с мультирезистентностью данные симптомы встречались в 2,2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью. Кашель, одышка и боли в грудной клетке отмечались у 38 (41,3%) больных, при этом у больных с МЛУ-ТБ они также были в 2 раза чаще, чем у больных с монорезистентностью;

- среди больных с рецидивами туберкулеза легких и наличием лекарственной устойчивости встречались различные осложнения основного заболевания: легочное кровотечение (33,3%), легочно-сердечная недостаточность (33,3%), плеврит (13,9%);

- наиболее частым осложнением среди больных с множественной лекарственной устойчивостью является легочно-сердечная недостаточность – 37,9%, экссудативный плеврит и легочные кровотечения, напротив, чаще встречались в группе с монорезистентностью;

- наиболее распространенной сопутствующей патологией среди больных с лекарственной устойчивостью были заболевания желудочно-кишечного тракта (29,4%);

- конверсия мазка мокроты быстрее достигается в группе больных с моно- и полирезистентностью, к концу 5 месяца конверсия мазка мокроты достигнута у больных с монорезистентностью в 90,0%, с полирезистентностью – в 83,3%, с мультирезистентностью – в 75,7% случаев.

Таким образом, среди больных с рецидивами туберкулеза, преобладают лица мужского пола, трудоспособного возраста, значительная часть (75,9%) которых относится к социально незащищенным слоям населения (безработные, домохозяйки, инвалиды, пенсионеры и учащиеся), с социально неудовлетворительным статусом, преимущественно работоспособного возраста с распространенными, осложненными формами заболевания с наличием лекарственной резистентности МБТ. Выявленные особенности клинического течения заболевания, анализ причин и факторов риска возникновения рецидивов свидетельствуют о том, что необходимо усилить контроль за проведением поддерживающей фазы лечения в амбулаторных условиях, особенно у больных, имеющих вредные привычки и явления непереносимости

ПВР. При этом для повышения приверженности больных к непрерывному лечению необходимо использовать различные методы материального поощрения, не исключается применение принудительного лечения. Необходим индивидуальный комплексный подход для больных, страдающих сопутствующими заболеваниями и плохой переносимостью ПВР.

Анализ аллельного полиморфизма позволит выбрать наиболее информативные локусы, что необходимо для оптимизации генотипирования клинических изолятов.

Литература

1. Коломиец В.М. Реактивация туберкулеза легких и ее профилактика при формировании групп повышенного риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1982. – 23 с.
2. Миглиори Г.Б., Эспиналь М., Данилова И.Д. и соавт. Частота рецидивов у больных МЛУ ТБ, «успешно» вылеченных стандартным курсом краткосрочной химиотерапии // Intern. Journal of Tuberc. and Lung Dis. – Vol6(10): 858 – 864, 2002.
3. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан (методические рекомендации). Алматы, 2010г. – 96с.
4. Рукусуева О.В., Васильева И.А., Пузанов В.А. с соавт. Особенности течения и диагностики рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 5. – С.138-139.
5. Статистический сборник по туберкулезу в Республике Казахстан, 2010 г.
6. Шишкина К.А., Богородская Е.М., Алексеева В.М. с соавт. Факторы риска развития рецидивов туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - № 5. – С. 238-239.

Резюме

Проблема рецидивов туберкулеза остается одной из самых актуальных в современной фтизиатрии. Изучение медико-социальной и клинко-эпидемиологической характеристик рецидивов позволило выявить особенности течения, причины, факторы риска возникновения рецидивов, в том числе МЛУ-ТБ и определить мероприятия для их профилактики. Применение молекулярно-генетических методов генотипирования на основе MIRU-VNTR анализа клинических штаммов МБТ, позволит получить новые данные для понимания эпидемиологии туберкулеза.

Summary

Problem of relapses in tuberculosis

The problem of relapses of a tuberculosis remains to one of the most actual in modern phthisiology. Studying of medico-social and clinic-epidemiological characteristics of relapses has allowed to show the feature of a current, the reason, risk factors of occurrence of relapses, including MDR-TB and to define actions for their preventive maintenance.

ROLUL FORMELOR CRONICE DE TUBERCULOZA PULMONARĂ ÎN EPIDEMIOLOGIA CONTEMPORANĂ

C. Iavorschi,¹ O. Emelianov¹,
Valentina Bolotnicov¹, Albina Brumar¹,
Gh. Damaşcan²

Institutul de Ftiziopneumologie

„Chiril Draganiuc”¹

USMF „Nicolae Testemiţanu”², Chişinău

Problema depistării, diagnosticării şi tratamentului formelor cronice a tuberculozei până în prezent rămâne actuală [1, 2, 3].

După datele din literatură, tuberculoza pulmonară cronică a fost şi rămâne o maladie clinic deosebit de gravă, epidemiologic periculoasă şi terapeutic puţin eficientă. Mai mult ca atât, în legătură cu creşterea în continuu a rezistenţei medicamentoase a *M.tuberculosis* numărul formelor cronice are tendinţa spre creştere, iar eficacitatea tratamentului, din contra, scade. În afară de aceasta, ponderea formelor cronice de tuberculoză pulmonară – este un indice care caracterizează sistemul organizării şi calitatea măsurilor de depistare al acestei maladii, diagnosticului corect, supravegherii de dispensar şi tratamentului pacienţilor. Bolnavii cu forme cronice de tuberculoza pulmonară se înregistrează atât printre bolnavii caz nou şi recidive, cât şi printre contingentele care deja se află la evidenţa de dispensar. Bolnavii cu forme cronice de tuberculoză, de care anual în ţara noastră suferă 300 – 400 persoane, reprezintă nu numai o problemă medicală, social-economică, dar şi în general umanitară. Concomitent, multe întrebări încă sunt nesoluţionate. Rolul chimioterapiei antibacteriene ca metodă de bază în tratament, completată de remedii patogenetice şi metode chirurgicale, este indiscutabilă [4, 5, 6, 7]. Însă efectul advers al preparatelor antituberculoase, dezvoltarea rapidă a rezistenţei medicamentoase secundare a microbacteriilor tuberculozei pe fonul tratamentului, creşterea numărului bolnavilor cu rezistenţă medicamentoasă primară, alte patologii însoţitoare pronunţate duc la diminuarea eficienţei tratamentului [8, 9, 10].

Este necesar, de asemenea, de accentuat, că în situaţia epidemiologică contemporană şi în condiţiile funcţionării medicinei prin asigurări, unul dintre cele mai importante compartimente ale activităţii instituţiilor antituberculoase este supravegherea de